

# ホップ抽出物キサントフォームによる口腔扁平上皮癌由来細胞株SASのマトリックスプロテアーゼの発現変化

著者	原田 文也, 植原 治, 平木 大地, 森川 哲郎, 杉山のどか, 江端 一馬, 古市 保志, 志茂 剛, 三浦 宏子, 安彦 善裕, 永易 裕樹
雑誌名	北海道医療大学歯学雑誌
巻	40
号	1
ページ	37-43
発行年	2021-06-30
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1145/00064972/">http://id.nii.ac.jp/1145/00064972/</a>

〔原著〕

## ホップ抽出物キサントフモールによる口腔扁平上皮癌由来細胞株SASのマトリックスプロテアーゼの発現変化

原田 文也<sup>1)</sup>, 植原 治<sup>2)</sup>, 平木 大地<sup>3)</sup>, 森川 哲郎<sup>4)</sup>, 杉山 のどか<sup>5)</sup>,  
江端 一馬<sup>5)</sup>, 古市 保志<sup>5)</sup>, 志茂 剛<sup>3)</sup>, 三浦 宏子<sup>2)</sup>, 安彦 善裕<sup>4)</sup>,  
永易 裕樹<sup>1)</sup>

- 1) 北海道医療大学 歯学部 生体機能・病態学系 顎顔面口腔外科学分野
- 2) 北海道医療大学 歯学部 口腔構造・機能発育学系 保健衛生学分野
- 3) 北海道医療大学 歯学部 生体機能・病態学系 組織再建口腔外科学分野
- 4) 北海道医療大学 歯学部 生体機能・病態学系 臨床口腔病理学分野
- 5) 北海道医療大学 歯学部 口腔機能修復・再建学系 歯周歯内治療学分野

## Changes in Matrix Protease Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Line SAS by Hop Extract Xanthohumol

Fumiya HARADA<sup>1)</sup>, Osamu UEHARA<sup>2)</sup>, Daichi HIRAKI<sup>3)</sup>, Tetsuro MORIKAWA<sup>4)</sup>, Nodoka SUGIYAMA<sup>5)</sup>,  
Kazuma EBATA<sup>5)</sup>, Yasushi FURUICHI<sup>5)</sup>, Tsuyoshi SHIMO<sup>3)</sup>, Hiroko MIURA<sup>2)</sup>, Yoshihiro ABIKO<sup>4)</sup>,  
Hiroki NAGAYASU<sup>1)</sup>

- 1) Division of Oral Maxillofacial Surgery, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido
- 2) Division of Disease Control and Molecular Epidemiology, Department of Oral Growth and Development, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido
- 3) Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido
- 4) Division of Oral Medicine and Pathology, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido
- 5) Division of Periodontology and Endodontology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

**Key words :** Xanthohumol, MMP-2, MMP-9, SAS

### Abstract

Xanthohumol (XN), a prenylflavonoid, performs various biological functions such as anti-tumor, anti-oxidative, pro-estrogenic, and sedative effects. In this report, we examined the effect of XN on oral squamous cell carcinoma (SCC). The cell proliferation of an oral SCC cell line, SAS, and expression levels of MMP-2 and MMP-9 in SAS were analyzed with a WST-1 assay and quantitative RT-PCR. Normal oral epithelial cells derived from human gingiva

were used as the controls. The XN significantly decreased the cell proliferation at the concentration of more than 10 µg/ml ( $p<0.05$ ). The expression levels of MMP-2 and MMP-9 mRNA were significantly lower than those of the controls in a dose dependent manner ( $p<0.05$ ). The results indicate that XN may inhibit the proliferation and production of MMP-2 and MMP-9 in oral SCC.

### 緒 言

ホップ (*Humulus lupulus* L.) はアサ科 (Cannabaceae) に属する草本性つる植物 (vine) の一種で、食物の腐敗を防ぎ、風味や苦味を与えるために西暦1300~1500年頃から主にビールの原料の1つとして用いられて

いる (Tronina et al., 2020)。近年、適度なビールの消費に健康増進効果のあることが明らかになりつつあり、心臓病、骨粗鬆症、認知症の予防効果に加え、抗がん、アンチエイジング等の効果が報告されている (de Gaetano et al., 2016)。また、ホップにはキサントフモール (Xanthohumol; XN) をはじめとして、フムロン、イソ

フムロンなどのプレニルフラボノイド化合物が多く含まれている。プレニルフラボノイド化合物には抗酸化作用，エストロゲン亢進作用，鎮静作用があり，XNは悪性腫瘍細胞に対して様々な活性を示し，抗腫瘍効果を持つことが知られている（Jiang et al., 2018 ; Stevens et al., 2004）（図1）。

頭頸部癌は悪性新生物全体のうち約2%を占め，そのうち口腔癌では扁平上皮癌（Squamous cell carcinoma, SCC）の発生頻度が最も高い（Bugshan et al., 2020）。SCCは上皮の基底膜を破壊し，浸潤・転移能を示す。SCCでは細胞同士の接着機構を構成するタンパク質であるE-cadherinやintegrinの発現が低下しており，細胞同士が離れやすく，浸潤・転移をきたしやすい（Moriyama et al., 2001 ; Sakaki et al., 1993）。さらに，SCCの腫瘍細胞は細胞外マトリックスであるゼラチン分解酵素を分泌し，基底膜を構成するIV型コラーゲンを選択的に破壊することで浸潤能を示す。ゼラチン分解酵素は基質タンパク分解酵素（matrix metalloproteinase, MMP）の一種であり，IV型コラーゲンの分解にはMMP-2およびMMP-9が関与している。さらにMMP-2およびMMP-9は腫瘍の浸潤や血管新生との関連が報告されている（Pittayapruek

et al., 2016）。

XNは口腔扁平上皮癌細胞株であるSCC4に対してMcl-1およびBcl-1の発現抑制によるPARP，p53およびAIF活性化を介して腫瘍細胞の増殖活性を抑制することが報告されている（Y. Li et al., 2016）。しかし，腫瘍の浸潤に関わるMMP-2，MMP-9の発現に対するXNの作用についてはこれまでに報告がない。

本研究ではXNが扁平上皮癌由来細胞株SASの細胞増殖活性とMMP-2およびMMP-9の発現へ及ぼす影響について解析した。

## 材料および方法

### 1. 試薬

XNは，Xanthohumol（東京化成工業，東京，日本）を使用した。XNはエタノールに溶解，希釈して使用した。また，対照群にはXNを希釈していないエタノールを添加し，エタノールの最終濃度は実験群，対照群ともに0.1%以下になるよう調整した。

### 2. 細胞培養

細胞培養はヒト歯肉上皮細胞（HGEP, CELLnTEC Advanced Cell Systems AG, Basel, Switzerland）および扁平上

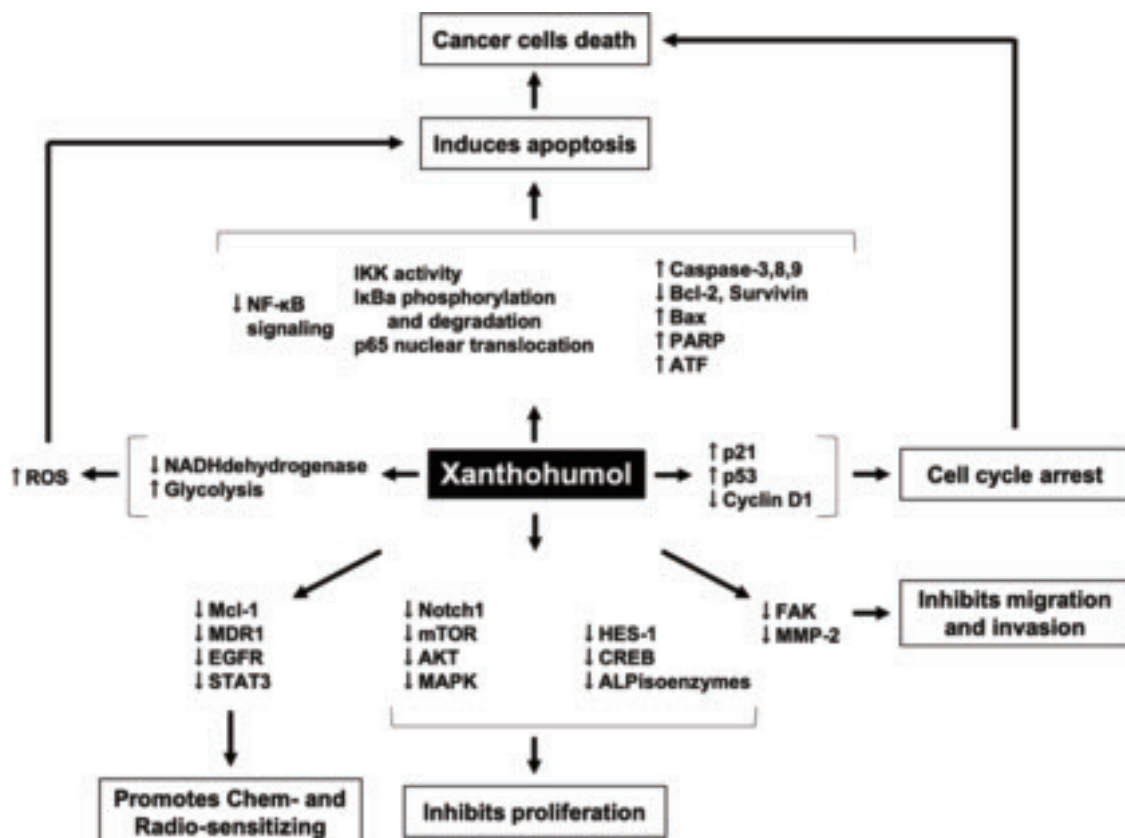


図1：XNの抗腫瘍効果

XNはケモカインや細胞外マトリックス，細胞内の転写因子や癌抑制遺伝子の発現を調整することで腫瘍細胞のアポトーシス誘導や細胞周期・分裂の停止，化学療法や放射線療法感受性の亢進，浸潤転移能の阻害を介して腫瘍細胞の死に寄与する（Jiang et al., 2018より一部変更し転載）。

皮膚由来細胞株 (SAS) を用いた。各細胞は、10%牛胎児血清 (FBS, GIBCO, Thermo Fisher Scientific, Tokyo, Japan) および 2 % ペニシリン-ストレプトマイシン (50 U/ml Pn-500 µg/ml St, GIBCO, Thermo Fisher Scientific, Tokyo, Japan) 含有 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Sigma-Aldrich, Tokyo, Japan) を用いて 37°C, 5 % CO<sub>2</sub> の条件下で培養した。継代培養には Trypsin-EDTA (0.05% Trypsin, 0.53 mM EDTA, GIBCO, Thermo Fisher Scientific, Tokyo, Japan) を用い、継代数 3 ~ 4 代継代後実験に使用した。

### 3. 細胞増殖活性の測定

XN に対する細胞増殖活性は、WST-1 (Roche Applied Science, Indiana, USA) を用いて測定した。細胞を 96 ウェルプレートに  $4.0 \times 10^4$  cells/well の細胞数で播種、18 時間培養した。その後、培養液中に XN 0.01, 0.1, 1, 10, 100 µg/ml を添加し、さらに 24 時間培養した。XN 非添加群を対照群とした。培養後 WST-1 試薬を加えマイクロプレートリーダー Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Tokyo, Japan) により、吸光波長 450 nm で吸光度を測定した。

### 4. total RNA 抽出と定量的 RT-PCR

SAS における遺伝子発現の影響を解析するために定量的 RT-PCR を行った。SAS を 6 ウェルプレートに  $4.0 \times 10^5$  cells/well で播種し、18 時間培養した。培養後、DMEM に XN 0.1, 1 および 5 µg/ml を添加し 24 時間培養した。24 時間培養後、RNeasy® Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を使用して、各細胞から total RNA を抽出した。抽出した total RNA の濃度は、吸光度計 NanoDrop® ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, Tokyo, Japan) を用い測定した。ReverTra Ace® qPCR RT Master Mix (東洋紡, 大阪, 日本) で total RNA を cDNA に逆転写した。定量的 PCR 法は LightCycler® Nano System (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) を用い、検出の試薬は KAPA SYBER FAST qPCR Master Mix (日本ジェネティクス, 東京, 日本) を用いた。MMP-2 および MMP-9 をターゲット遺伝子とし、mRNA 発現レベルは Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) を

リファレンス遺伝子として  $\Delta\Delta Cq$  法を用いて解析した (Livak et al., 2001)。使用した primer 配列を表に示す (表 1)。

### 5. 統計分析

統計分析は、統計処理ソフト SPSS (日本 IBM, 東京, 日本) を用い、one way ANOVA による分散分析後、Dunette's test による多重検定により有意水準 5 % における有意差検定を行った。

## 結 果

### 1. 細胞増殖活性

XN 非添加群 (対照群) の細胞増殖率を 100% とした。対照群に対する各群の活性を図に示した (図 2)。HGEP において、XN 濃度が 0.01 および 0.1, 1 µg/ml での細胞増殖活性はそれぞれ  $86.8 \pm 4.3\%$ ,  $97.4 \pm 5.6\%$ ,  $98.5 \pm 4.6\%$  であった。10 および 100 µg/ml ではそれぞれ  $48.7\% \pm 0.7\%$ ,  $67.5 \pm 1\%$  と有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。SAS における 0.01 および 0.1, 1 µg/ml での細胞増殖活性はそれぞれ  $92.4 \pm 5.3\%$ ,  $91.7 \pm 0.28$ ,  $81.0 \pm 4.7\%$  であったが、10 µg/ml では  $38.9 \pm 10.2\%$  まで抑制し、100 µg/ml では  $5.4 \pm 7.7\%$  と有意な抑制を認めた ( $p < 0.05$ )。

### 2. 細胞形態の変化

SAS における XN の影響を観察するために、細胞の組織学的特徴を観察した。XN の濃度は細胞増殖活性の結果から、0.1, 1 および 5 µg/ml とした。SAS は多角形の腫瘍性上皮細胞が敷石状の増殖を示し、腫瘍胞巣の形成を認めた (図 3 A)。XN 濃度が 1 µg/ml 以上では著明な形態の変化は見られなかった。

### 3. 基質タンパク分解酵素の遺伝子発現変化

SAS において XN の mRNA 発現を解析するために real-time RT-PCR を行った (図 3 B)。

SAS において、MMP-2 の mRNA 発現は XN 濃度 0.1, 1, 5 µg/ml でそれぞれ  $0.96 \pm 0.05$ ,  $0.67 \pm 0.06$ ,  $0.32 \pm 0.03$  であった。また、MMP-9 の mRNA 発現はそれぞれ  $0.76 \pm 0.05$ ,  $0.45 \pm 0.08$ ,  $0.24 \pm 0.04$  であった。MMP-2 および MMP-9 ともに XN 濃度依存的に mRNA 発

表 1 : プライマー配列

Primers	5' - 3'	Ref.
GAPDH-F	GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	Li et al, 2016.
GAPDH-R	GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG	
MMP-2-F	CAAGGACCGGTTTATTTGGC	Mukhopadhyay et al., 2009
MMP-2-R	ATTCCCTGCGAAGAACACAGC	
MMP-9-F	TTGACAGCGACAAGAAGTGG	Chen et al., 2001
MMP-9-R	GCCATTCACGTCGTCCTTAT	

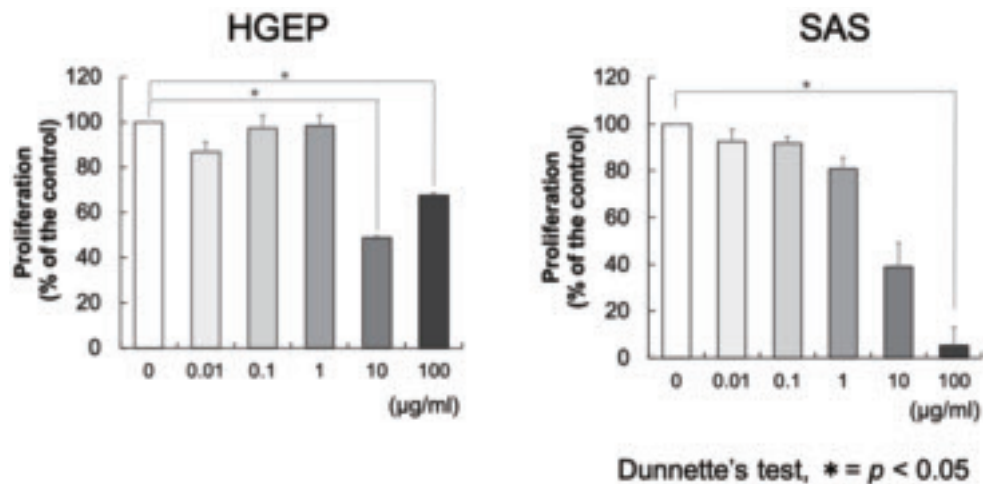
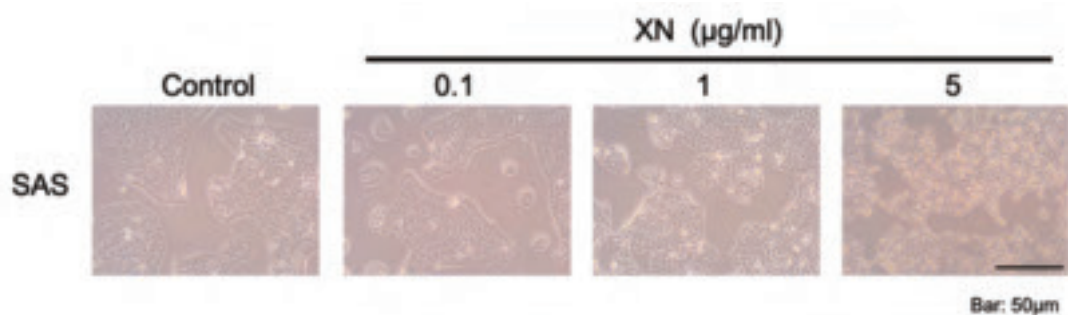


図2：ヒト歯肉上皮細胞（HGEF）と扁平上皮癌由来細胞株（SAS）におけるXNの細胞増殖活性への影響

HGEFはXN 0.01～1  $\mu\text{g/ml}$ までは活性をほとんど抑制しなかったが、10および100  $\mu\text{g/ml}$ では有意に抑制した ( $p < 0.05$ )。SASはXN 0.01～10  $\mu\text{g/ml}$ で徐々に活性が低下し、100  $\mu\text{g/ml}$ では有意に抑制した ( $p < 0.05$ )。

A



B

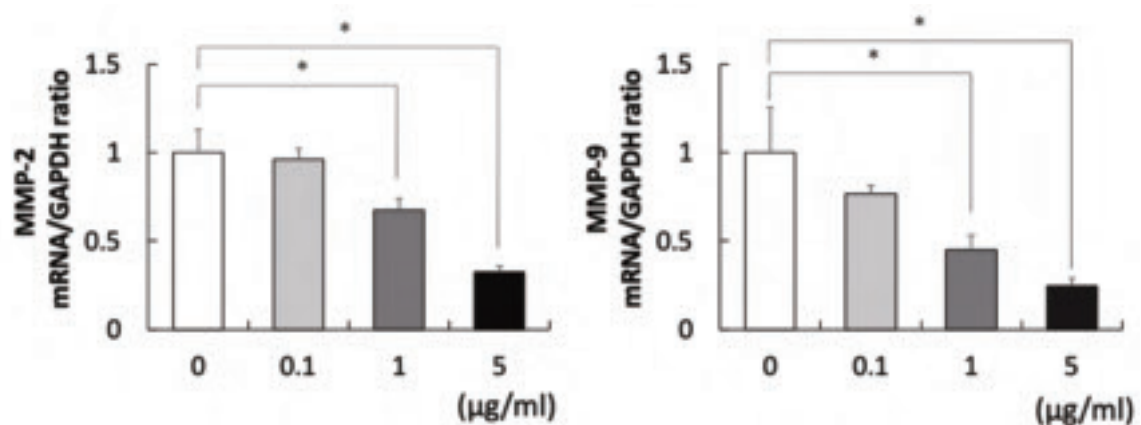


図3A：SASのXN添加による細胞形態の変化

SASは多角形の腫瘍性上皮細胞が敷石状の増殖を示し、XNがいずれの濃度においても形態的な変化は見られなかったが、5  $\mu\text{g/ml}$ では浮遊細胞を多く認めた。

図3B：SASにおけるXNのMMP-2およびMMP-9に対するmRNA発現への影響

SASにおいて、MMP-2およびMMP-9はXN濃度が1および5  $\mu\text{g/ml}$ で対照群に比べ有意な発現低下を認めた ( $p < 0.05$ )。また、発現低下の効果は濃度依存的であった。



現の低下を認め、いずれの遺伝子においても1および5  $\mu\text{g/ml}$ では統計学的な遺伝子発現の有意差が認められた ( $p < 0.05$ ).

## 考 察

これまでに悪性腫瘍に対するXNの効果は非小細胞性肺癌、白血病、肝癌、胆管細胞癌、膀胱癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、卵巣癌、膠芽細胞腫、甲状腺癌、喉頭扁平上皮癌、悪性黒色腫などで報告されているが (Jiang et al., 2018), 口腔のSCCに関する報告はない. 本研究ではSCCにおけるXNの影響として正常歯肉上皮系細胞であるHGEPと口腔扁平上皮癌由来細胞株であるSASの細胞増殖活性, SASの細胞形態の変化およびMMP-2, MMP-9のmRNA発現を解析した.

はじめにXNの細胞毒性を観察するためにHGEPとSASの細胞増殖活性を評価した. XNはHGEPにおいて1  $\mu\text{g/ml}$ までは活性を抑制しなかったが, 10および100  $\mu\text{g/ml}$ では有意に抑制した ( $p < 0.05$ ). SASにおいては1  $\mu\text{g/ml}$ で80%の増殖活性を保っていたが, 10  $\mu\text{g/ml}$ では40%まで抑制し, 100  $\mu\text{g/ml}$ では有意な抑制を認めた ( $p < 0.05$ ). 過去には10  $\mu\text{M}$  (3.54  $\mu\text{g/ml}$ ) 以上のXNが膀胱癌細胞の活性を抑制したとの報告があり (Saito et al., 2018), 我々の結果と類似していた. 本邦で一般的に販売されているpilsnerスタイルのビール1 mL中に含有されているプレニルフラボノイドは約0.96  $\mu\text{g}$ であり (Jiang et al., 2018), XNは0.031~0.567  $\mu\text{g/ml}$ とされている. Porter, StoutおよびAleスタイルにはさらに多くのXNが含まれていると考えられる (Ding et al., 2011). 本結果から得られたHGEPに対する細胞障害性のあるXN濃度は10  $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, 通常のビールに含まれるXN濃度であれば細胞障害性はほとんどないと考えられる. また, XNの生体安全性に対する研究では, ラットに対し23 mg/kgのXNを4週間投与したところ, 骨髄, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 筋肉, 甲状腺および子宮のいずれにおいても炎症所見はみられなかった (Vanhoecke et al., 2005). また, 雌性ラットに100 mg/kgのXNを4週間投与したところ, 生殖機能に影響はなく, 2世代に渡って子孫の発育に影響は見られなかった (Hussong et al., 2005). ヒトに関する研究は, 12 mg/dayのXNを14日間摂取したところ, 特筆すべき有害事象は見られなかったとされている (Pichler et al., 2017).

MMPの発現に関して, マクロファージを用いた研究でMMP発現の経路の一つとして転写因子であるNF- $\kappa$ Bの核内移行が関連しているとの報告がある (Rhee et al., 2007; Sulistyowati et al., 2018). NF- $\kappa$ B核内移行を介し

たMMP発現の流れは下記の通りである. まず, 膜タンパクであるPI 3 Kが下流のAKTを活性化し, AKTはIKK $\alpha/\beta$ をリン酸化する. リン酸化されたIKK $\alpha/\beta$ はIkB $\alpha$ とNF- $\kappa$ B複合体のうちIkB $\alpha$ をリン酸化し, 分解する. IkB $\alpha$ が分解されるとNF- $\kappa$ Bは核内移行し, 転写因子としてMMPコード領域を転写することでMMP-2およびMMP-9を産生する. また, 悪性腫瘍に関する報告では, NF- $\kappa$ Bの活性抑制はヒト子宮頸癌細胞株であるHeLa細胞や去勢抵抗性前立腺癌細胞株においてMMP-2およびMMP-9の発現を低下させ, 各癌細胞の浸潤転移能を低下させた (Huang et al., 2017; Hung et al., 2019).

本研究ではXN濃度依存的にMMP-2およびMMP-9の有意な発現低下がみられた. XNの作用の一つとしてIkB $\alpha$ のリン酸化阻害作用によるNF- $\kappa$ B活性の低下が知られている (Jiang et al., 2018). このことから本研究においてもXNがIkB $\alpha$ のリン酸化を阻害し, NF- $\kappa$ Bの核内移行が抑制された結果, MMP-2およびMMP-9のmRNA発現が低下したと推察される. 過去には, ポリフェノールを多く含有するハイビスカスリーフ抽出物がヒト前立腺癌細胞のAkt/NF- $\kappa$ B/MMP-9パスウェイを阻害することで, 浸潤能を低下させた報告がある (Chiu et al., 2015). XNはポリフェノール的一种であり, 過去の報告と我々の推察は矛盾しない. しかしながら, 詳細な機序の解明にはさらなる検討が必要である.

## 利益相反

本研究は, 平成30年度北海道医療大学歯学会研究奨励金の助成により行われた. 本研究の遂行および本論文の作成にあたり, 開示すべき利益相反はない.

## 文 献

- Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma : metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res*, 9 : 229, 2020.
- Chen KC, Wang YS, Hu CY, Chang WC, Liao YC, Dai CY, Juo SH. OxLDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/MMP-9 genes : a novel mechanism for cardiovascular diseases. *Faseb j*, 25 : 1718-1728, 2011.
- Chiu C-T, Chen J-H, Chou F-P, Lin H-H. Hibiscus sabdariffa Leaf Extract Inhibits Human Prostate Cancer Cell Invasion via Down-Regulation of Akt/NF- $\kappa$ B/MMP-9 Pathway. *Nutrients*, 7 : 5065-5087, 2015.
- de Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Badimon L,

- Bejko D, Alkerwi A, Chiva-Blanch G, Estruch R, La Vecchia C, Panico S, Pounis G, Sofi F, Stranges S, Trevisan M, Ursini F, Cerletti C, Donati MB, Iacoviello L. Effects of moderate beer consumption on health and disease : A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 26 : 443–467, 2016.
- Ding J, Zhao Q, Sun L, Ding L, Ren N. Magnetic mixed hemimicelles solid–phase extraction of xanthohumol in beer coupled with high–performance liquid chromatography determination. *J Sep Sci*, 34 : 1463–1468, 2011.
- Huang H, Du T, Xu G, Lai Y, Fan X, Chen X, Li W, Yue F, Li Q, Liu L, Li K. Matrine suppresses invasion of castration–resistant prostate cancer cells by downregulating MMP–2/9 via NF– $\kappa$ B signaling pathway. *Int J Oncol*, 50 : 640–648, 2017.
- Hung CY, Lee CH, Chiou HL, Lin CL, Chen PN, Lin MT, Hsieh YH, Chou MC. Praeruptorin–B Inhibits 12–O–Tetradecanoylphorbol–13–Acetate–Induced Cell Invasion by Targeting AKT/NF– $\kappa$ B via Matrix Metalloproteinase–2/–9 Expression in Human Cervical Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem*, 52 : 1255–1266, 2019.
- Hussong R, Frank N, Knauff J, Ittrich C, Owen R, Becker H, Gerhäuser C. A safety study of oral xanthohumol administration and its influence on fertility in Sprague Dawley rats. *Mol Nutr Food Res*, 49 : 861–867, 2005.
- Jiang CH, Sun TL, Xiang DX, Wei SS, Li WQ. Anticancer Activity and Mechanism of Xanthohumol : A Prenylated Flavonoid From Hops (*Humulus lupulus* L.). *Front Pharmacol*, 9 : 530, 2018.
- Li S, Li C, Ryu HH, Lim SH, Jang WY, Jung S. Bacitracin Inhibits the Migration of U87–MG Glioma Cells via Interferences of the Integrin Outside–in Signaling Pathway. *J Korean Neurosurg Soc*, 59 : 106–116, 2016.
- Li Y, Wang K, Yin S, Zheng H, Min D. Xanthohumol inhibits proliferation of laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncology letters*, 12 : 5289–5294, 2016.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real–time quantitative PCR and the 2<sup>–(Delta Delta C(T))</sup> Method. *Methods*, 25 : 402–408, 2001.
- Moriyama M, Nakagawa K, Etsuhide Y. Relationship of E–cadherin, snail and metastasin expressions in human oral squamous cell carcinomas. *Japanese Society of Oral Oncology*, 13 : 289–292, 2001.
- Mukhopadhyay P, Rajesh M, Bátkai S, Kashiwaya Y, Haskó G, Liaudet L, Szabó C, Pacher P. Role of superoxide, nitric oxide, and peroxynitrite in doxorubicin–induced cell death in vivo and in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 296 : H1466–1483, 2009.
- Pichler C, Ferk F, Al–Serori H, Huber W, Jäger W, Waldherr M, Mišík M, Kundi M, Nersesyan A, Herbacek I, Knasmueller S. Xanthohumol Prevents DNA Damage by Dietary Carcinogens : Results of a Human Intervention Trial. *Cancer Prevention Research*, 10 : 153, 2017.
- Pittayaprupek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 17, 2016.
- Rhee JW, Lee KW, Kim D, Lee Y, Jeon OH, Kwon HJ, Kim DS. NF– $\kappa$ B–dependent regulation of matrix metalloproteinase–9 gene expression by lipopolysaccharide in a macrophage cell line RAW 264.7. *J Biochem Mol Biol*, 40 : 88–94, 2007.
- Saito K, Matsuo Y, Imafuji H, Okubo T, Maeda Y, Sato T, Shamoto T, Tsuboi K, Morimoto M, Takahashi H, Ishiguro H, Takiguchi S. Xanthohumol inhibits angiogenesis by suppressing nuclear factor– $\kappa$ B activation in pancreatic cancer. *Cancer Sci*, 109 : 132–140, 2018.
- Sakaki T, Wato M, Tanaka A, Kaji R, Ueno S, Kakudo K, Mushimoto K, Shirasu R. Relationship between the expression of E–cadherin and the mode of invasion in human primary oral cancer. *Japanese Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 39 : 639–644, 1993.
- Stevens JF, Page JE. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer : to your good health! *Phytochemistry*, 65 : 1317–1330, 2004.
- Sulistyowati E, Lee MY, Wu LC, Hsu JH, Dai ZK, Wu BN, Lin MC, Yeh JL. Exogenous Heat Shock Cognate Protein 70 Suppresses LPS–Induced Inflammation by Down–Regulating NF– $\kappa$ B through MAPK and MMP–2/–9 Pathways in Macrophages. *Molecules*, 23, 2018.
- Tronina T, Popłoński J, Bartmańska A. Flavonoids as Phytoestrogenic Components of Hops and Beer. *Molecules*, 25, 2020.
- Vanhoecke BW, Delporte F, Van Braeckel E, Heyerick A, Depypere HT, Nuytinck M, De Keukeleire D, Bracke ME. A safety study of oral tangeretin and xanthohumol administration to laboratory mice. *In Vivo*, 19 : 103–107, 2005.



原田 文也

平成25年 3 月 北海道医療大学歯学部歯学科 卒業  
平成25年 4 月 恵佑会札幌病院 研修歯科医  
平成26年 4 月 北海道医療大学大学院歯学研究科博士課程 入学  
平成28・29年 Dual Degree Programにて台北医学大学（台湾）に在籍  
平成30年 1 月 台北医学大学大学院 歯学研究科博士課程 修了  
平成30年 3 月 北海道医療大学 大学院歯学研究科博士課程 修了  
平成30年 4 月 北海道医療大学歯学部顎顔面口腔外科学分野 助教